

Cefsulodin の耳漏移行に関する研究

鹿児島大学医学部耳鼻咽喉科学教室（主任：大山勝教授）

古田 茂・花 牟 礼 豊・矢 野 博 美[®]

深 水 浩 三・大 山 勝

はじめに

Cefsulodin（以下CFS）は1978年武田薬品工業（株）中央研究所で開発された半合成Cephalosporin系抗生物質である。本剤の抗菌力は極めて特異的で、Cephem系抗生物質では初めてP.aeruginosaに対してaminoglycosid系抗生物質に匹敵する抗菌力を示すが、その他のgram陰性菌に対する抗菌力は弱いという。^{1) 2)}

既に、われわれは、耳鼻咽喉科領域感染症を対象にして、本剤の血清移行や口蓋扁桃、上顎洞粘膜などの組織内移行を検討するとともに、各種疾患に対する臨床効果をも併せて検討した。その結果、本剤が耳鼻咽喉科領域感染症に対して有用であるとの結果が得られた。³⁾

ところで、耳鼻咽喉科領域感染症の臨床細菌学的検討成績では、gram陽性菌が主体であるが、P.aeruginosaの占める割合は高く、特にその慢性中耳炎における検出頻度の高いことが示されている。そこで、今回われわれは、本剤の中耳炎に対する有用性を評価する目的で、Sulbenicillin(SBPC)を対照薬剤にして、耳漏移行に関する比較検討を行なったので、その成績を述べるとともに若干の考察を加えて報告する。

研究方法

1. 対象患者および投与方法

鹿児島大学医学部附属病院耳鼻咽喉科に通院または入院した耳漏を認める慢性化膿性中

耳炎患者18例（男性6例，女性12例）を対象とした。投薬前，予め投与薬剤の皮内反応を行ない，陰性であることを確認したのち，11例にはCFS 1gを日局生理食塩液(100ml)に溶解して1時間かけて点滴静注した。一方，7例にはSBPC 5gを同様にして点滴静注を行なった。

2. 検体採取

薬剤投与開始から1あるいは2時間後に，外耳道に流出している耳漏を直径6mmのペーパーディスク（栄研化学，予め秤量）に吸着させた。そして，重量測定後，乾燥を避けて，栓付プラスチック製ミニスピッツ(容量1.5ml)に入れ，密栓して凍結，測定用検体とした。同時に，耳漏採取時にそれぞれ，肘静脈から採血(2ml)し，血清を分離したのち凍結し，血清中薬剤測定に供した。

3. 薬剤濃度測定法

血清は，0.1Mリン酸緩衝液(pH7.0)で最終濃度が標準曲線の濃度範囲になるように希釈し，CFSはP.aeruginosa NCTC10490，SBPCはB.subtilis ATCC6630を検定菌とするアガーウェル法により測定した。⁵⁾

耳漏中の薬剤濃度はペーパーディスクに吸着したまま，検定菌を含む薄層寒天板上に貼付し，34℃で1昼夜培養後，発育阻止円の直径を計測し，標準曲線法により濃度を測定した。なお，測定限界はアガーウェル法の場合，CFSは0.2μg/ml，SBPCは0.15μg/ml，ペーパーディスク法の場合，CFSは0.4μg/g，

SBPCは0.3 μ g/gである。

研究成績

表1はCFS群11例、SBPC群7例のそれぞれの血清および耳漏中濃度と各平均値を総括したものである。

表1 Antibiotic concentration in serum and otorrhea after dosing of 1g CFS or SBPC by one hour interavenous drip infusion.

	血清中移行濃度 (μ g/ml)		組織移行濃度 (μ g/g)	
	1時間	2時間	1時間	2時間
C F S	39.1 \pm 11.3	22.0 \pm 8.43	4.15 \pm 1.76	4.46 \pm 4.48
S B P C	243 \pm 130	133 \pm 36.3	8.42 \pm 5.87	6.73 \pm 4.62

CFS 1 gを1時間で点滴静注し、点滴開始後1時間および2時間の平均血清中濃度は、それぞれ、39.6 μ g/mlおよび22.0 μ g/mlであった。同時点における平均耳漏中濃度は、4.15 μ g/gおよび4.68 μ g/gであった。そして、それぞれの時点における血清中濃度に対する耳漏中濃度の比率は、10.4%および21.2%であった。

SBPC 5 gを1時間で点滴静注し、点滴開始後1時間および2時間の平均血清中濃度は、それぞれ、243.0 μ g/mlおよび133.0 μ g/mlであり、同時点における平均耳漏中濃度は、8.42 μ g/gおよび6.73 μ g/gであった。そして、耳漏中濃度の血清中濃度に対する比率は、投与開始1時間後で3.4%、2時間後で5.9%であった。

以上の成績から、CFS群およびSBPC群の平均血清中濃度は、ほぼ投与量に対応した値であったが、平均耳漏中濃度では、投薬開始後1時間目ではSBPC群がCFS群の約2倍、2時間目では、CFS群とSBPC群とはほぼ同様の濃度であった。したがって、耳漏中への移行率は、投与開始後1時間で、CFS群がSBPC群の3倍、2時間目では3.5倍良好で

あった。

なお、本研究中CFSおよびSBPCによると思われる忌むべき異常所見は全く認めなかった。

考 按

急性あるいは慢性化膿性中耳炎における薬物療法は、最近の化学療法剤の進歩に伴ない、日常臨床で占める比重は益々増加し、かつ治療成績も高くなりつつある。しかし、その反面、耐性菌の出現やOpportunistic infectionによる治癒の遷延化が認められることが少なくない。そのため、耳漏中の検出菌の特徴と各種薬剤の感受性を知り、それに応じた薬剤を選択すべきは論を待たない。

急性化膿性中耳炎における検出菌は、S. pneumoniae, H.influenza, β -streptococcus, S.aureusなどgram陽性菌の検出率が非常に高い。しかし、慢性中耳炎の耳漏よりの検出菌はS.aureusが最も多く、その他、P.aeruginosa, Proteus spp. などgram陰性桿菌の検出率も小なくない上に、これらとS.aureusとの混在例も比較的多いとされている。

P.aeruginosaに対する効果的な薬剤として、これまでのaminoglycoside系抗生物質やSBPC, Carbenicillin(CBPC)に加えて、最近CFSが注目されている。その抗菌力は、SBPC, CBPCよりも強く、Gentamicin, Dibekacinなどのaminoglycoside系抗生物質と同程度で、かつ、aminoglycoside系抗生物質^{1) 2)}耐性菌に対しても感受性を示し、また、CFSはaminoglycoside系抗生物質に比べて安全性の面で優れているなどの特徴が挙げられている。^{7) 8)}

今回われわれは、CFSの慢性中耳炎における緑膿菌感染症に対する有用性を判定するために、その耳漏移行濃度について、SBPCのそれと比較検討した。

出口らの報告によると、⁴⁾耳鼻咽喉科領域から分離されたP.aeruginosaに対するCFSおよびSBPCの抗菌力(MIC)検討成績では、P.

aeruginosa(95株)の 10^6 /ml接種時のMICが、CFSでは $0.39\mu\text{g/ml}$ に4株、 $0.78\mu\text{g/ml}$ に35株、 $1.56\mu\text{g/ml}$ に36株、 $3.13\mu\text{g/ml}$ に12株、 6.25 および $12.5\mu\text{g/ml}$ に各2株、 $25\mu\text{g/ml}$ に4株と分布し、CFSは $3.13\mu\text{g/ml}$ 以下の濃度で全体の90%の菌株を阻止している。一方、SBPCのMIC分布は、 0.78 および $1.56\mu\text{g/ml}$ に各1株、 $3.13\mu\text{g/ml}$ に4株、 $6.25\mu\text{g/ml}$ に10株、 $12.5\mu\text{g/ml}$ に48株、 $25\mu\text{g/ml}$ に20株、 $50\mu\text{g/ml}$ に2株、 $100\mu\text{g/ml}$ 以上に9株である。CFSと同様に全体の90%の菌株の発育を阻止するにはSBPC $50\mu\text{g/ml}$ 以上が必要である。

これらの抗菌力を、今回検討した各薬剤の平均耳漏中濃度と対比してみると、CFS 1 g投与1時間で $4.15\mu\text{g/g}$ 、2時間で $4.68\mu\text{g/g}$ の耳漏中濃度が得られており、臨床分離緑膿菌を90%以上阻止するのに十分な濃度であった。しかし、SBPC 5 g投与1時間および2時間目の平均耳漏中濃度は、それぞれ $8.42\mu\text{g/g}$ および $6.73\mu\text{g/g}$ で、いずれも臨床分離菌の90%を阻止するのに必要な濃度である $50\mu\text{g/ml}$ を大きく下まわっていた。

これは、耳鼻咽喉科領域の緑膿菌感染症(特に慢性中耳炎)を治療する場合、CFSはSBPCに比較して優れた治療効果が得られることを示唆する成績である。これに関して、われわれは、すでにCFS 1 gを1日2回静注または点滴静注で4~8日間投与した場合の臨床治験成績で、7例中5例に有効以上の臨床効果が得られ、特に中耳炎2例においては、いずれも著効を示した³⁾こと、加えて細菌学的効果においても、7例中6例で緑膿菌の消失をみたことなどを報告した³⁾。また、動物実験でCFSの鼓室内投与による聴器毒性を蝸電図と超微形態像の両面から検討した結果、とくに問題となる障害所見は得られないことも判明した⁸⁾。

したがって、今後CFSはP.aeruginosaによる中耳炎など耳鼻咽喉科領域感染症に対し

て、局所もしくは全身療法として極めて有用な薬剤であると考えられる。

ま と め

慢性中耳炎患者18例を対象にして、SBPCを対照薬剤にCFSの耳漏中移行に関する比較検討を行ない、以下の成績を得た。

1. CFS 1 gを1時間点滴静注し、投与開始後1時間および2時間後の平均耳漏中濃度は、それぞれ、 $4.15\mu\text{g/g}$ および $4.86\mu\text{g/g}$ であった。SBPC 5 g投与群では、1時間後 $8.42\mu\text{g/g}$ 、2時間後 $6.73\mu\text{g/g}$ であった。

2. 各薬剤投与開始後1時間および2時間目の耳漏中濃度の血清中濃度に対する比率は、CFSで10.4%および21.2%、SBPCで3.4%および5.9%であった。したがって、CFSの耳漏中移行がSBPCに比べて3~3.5倍良好であった。

3. 以上の成績から、CFSはSBPCに比較して、耳鼻咽喉科領域の緑膿菌感染症の治療薬剤として極めて有用であると考えられる。

参 考 文 献

1. 五島瑳智子, 他: 抗緑膿菌作用を主とするCephalosporin剤Cefsulodin(SCE-129)の細菌学的評価。Chemotherapy 27 S-2: 1~11, 1979
2. 土屋皖司, 他: Cefsulodin(SCE-129)の抗菌作用について。Chemotherapy 27 S-2: 12~41, 1979
3. 古田 茂, 他: 耳鼻咽喉科感染症におけるCefsulodinの基礎的・臨床的研究。J.J.Antibiotics 35: ~, 1982
4. 出口浩一, 他: 耳鼻咽喉科領域におけるCefotiam, Cefsulodinの臨床細菌学的検討。J.J.Antibiotics 35: 1187~1198, 1982
5. Bennet. N.J, et al: Simplified accurate method for antibiotic assay of clinical Specimen. Appl. Microbiology.
6. 出口浩一: Primary infectionを主として患者から検出される細菌の様相一検出され

る菌種の特徴について—その4。

メディアサークル 26:333~339, 1981

7. 高野喜一: Cefsulodin(SCE-129) の亜急性および慢性毒性試験。Chemotherapy

27 S-2: 113~118, 1979.

8. 昇 卓夫, 他: 薬物鼓室内投与の内耳におよぼす影響 — セフスロジンとゲンタマイシンの比較成績について — 耳鼻臨: 投稿中。